

---

## EFEKTIVITAS PENGGUNAAN APLIKASI PASTA GIGI YANG DIFORMULASI ZINC DAN SUPLEMEN ORAL ZINC SETELAH SCALLING DAN ROOT PLANNING TERHADAP KADAR *TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASE-1* SALIVA PADA GINGIVITIS

Fildzah Nurul Fajrin\* Haria Fitri\* Nila Kasuma\*\* Netti Suharti\*\*\*

\*Program Studi S2 Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

\*\*Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Andalas

\*\*\*Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

email: [fnurulfajrin@gmail.com](mailto:fnurulfajrin@gmail.com)

---

### KATA KUNCI

gingivitis, zinc, TIMP-1, *scaling and root planning*

---

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Terapi pertama gingivitis adalah *scaling and root planning* (SRP). Terapi ini berfungsi untuk menghilangkan plak dan kalkulus penyebab inflamasi gingiva, namun SRP memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat mengeliminasi seluruh bakteri patogen periodontal pada area yang sulit diakses saat instrumentasi. Oleh karena itu dibutuhkan terapi tambahan seperti pemberian imunomodulator untuk meningkatkan keberhasilan SRP. Zinc telah dikenal sebagai imunomodulator. Unsur ini merupakan katalisator dari enzim yang berperan dalam proses degradasi kolagen dan penyembuhan gingivitis yaitu *Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase-1* (TIMP-1). Sebagai terapi penyembuhan gingivitis, zinc digunakan dalam bentuk suplemen (sistemik) dan sebagai bahan tambahan dalam pasta gigi (topikal). Penulis bertujuan untuk membandingkan efektifitas aplikasi zinc yang berbeda terhadap konsentrasi TIMP-1 pada saliva pasien gingivitis setelah *scaling and root planning*. **Metode:** Subjek penelitian adalah siswa siswa MAN 2 Padang yang menderita gingivitis sedang dan parah berdasarkan pemeriksaan *Gingival Index* dan *bleeding on probing*. Subjek terdiri dari 3 kelompok yaitu kelompok dengan aplikasi pasta gigi zinc citrate 2% setelah SRP (grup 1), kelompok SRP tanpa tambahan perlakuan (grup 2), dan kelompok suplementasi zinc sulfat 20 mg (grup 3) setelah SRP. Masing-masing kelompok terdiri dari 11 orang. *Scaling and root planning* dilakukan pada subjek yang terjaring. Pasta gigi dan suplemen zinc diberikan pada grup 1 dan 3 selama 14 hari. Setelah perlakuan, saliva subjek penelitian dikumpulkan dengan *unstimulated method*. Kadar TIMP-1 saliva dianalisis dengan metode ELISA di Laboratorium Biomedik FK UNAND. Analisa statistik dilakukan dengan *software* SPSS 17 dengan uji ANOVA dan Bonferroni. **Hasil:** Terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan ( $p < 0.05$ ). Kelompok yang paling menunjukkan peningkatan TIMP-1 yang signifikan adalah grup 1 ( $p < 0.05$ ). Terdapat perbedaan signifikan antara grup 1 dengan grup 2. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara grup 2 dengan grup 3, dan grup 1 dengan grup 3 ( $p > 0.05$ ). **Simpulan:** Penggunaan zinc secara topikal lebih efektif meningkatkan penyembuhan gingivitis setelah SRP dari pada penggunaan zinc secara sistemik.

---

---

## KEYWORDS

---

gingivitis, zinc, TIMP-1, scaling and root planning

---

## ABSTRACT

---

**Introduction:** The first therapy of gingivitis is scaling and root planning (SRP). This therapy functions to remove plaque and calculus that cause gingival inflammation, but SRP has limitations that cannot eliminate all periodontal pathogenic bacteria in areas that are difficult to access when instrumentation. Therefore, additional therapy is needed such as immunomodulatory administration to increase the success of SRP. Zinc has been known as an immunomodulator. This element is a catalyst of enzymes that play a role in the process of collagen degradation and healing of gingivitis, namely Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase-1 (TIMP-1). As a healing therapy for gingivitis, zinc is used as a supplement (systemic) and as an additive in toothpaste (topical). The authors aimed to compare the effectiveness of different zinc applications to TIMP-1 concentrations in the saliva of gingivitis patients after scaling and root planning. **Methods:** The research subjects were students of MAN 2 Padang who suffered from moderate and severe gingivitis based on gingival index and bleeding on probing examination. Subjects consisted of 3 groups, namely the group with the application of 2% zinc citrate toothpaste after SRP (group 1), SRP group without additional treatment (group 2), and zinc sulphate supplementation group 20 mg (group 3) after SRP. Each group consists of 11 people. Scaling and root planning were done on netted subjects. Toothpaste and zinc supplements were given in groups 1 and 3 for 14 days. After the treatment, the saliva of the research subjects was collected by an unstimulated method. TIMP-1 saliva content was analysed by the ELISA method in the Biomedical Laboratory of the UNAND FK. Statistical analysis was performed with SPSS 17 software with ANOVA and Bonferroni tests. **Results:** There were significant differences between treatment groups ( $p < 0.05$ ). The group that most showed a significant increase in TIMP-1 was group 1 ( $p < 0.05$ ). There were significant differences between group 1 and group 2. There were no significant differences between group 2 and group 3, and group 1 with group 3 ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** Topical use of zinc is more effective at improving the healing of gingivitis after SRP than systemic use of zinc.

---

---

## PENDAHULUAN

Gingivitis adalah penyakit inflamasi pada kompartemen jaringan lunak epitel gingiva dan jaringan ikat yang disebabkan oleh substansi plak mikroflora normal pada sulkus gingival.<sup>1</sup> Gingivitis bersifat reversibel, apabila semakin banyak plak maka tingkat keparahan inflamasi semakin tinggi.<sup>2</sup> Penatalaksanaan yang benar dapat mencegah terjadinya kerusakan jaringan pendukung

yang lebih parah.<sup>3</sup> Menurut Murakami *et al* (2018) penatalaksanaan gingivitis yang tepat merupakan strategi utama pencegahan primer periodontitis dan sekunder untuk *recurrent periodontitis*.<sup>4</sup> Terapi gingivitis fase pertama adalah *scaling and root planning*. *Scaling and root planning* (SRP) merupakan terapi yang paling konservatif untuk memperlambat perkembangan penyakit. Tujuan SRP adalah untuk menghilangkan biofilm, kalkulus,

bakteri periodontal, dan debris dari permukaan akar. Prosedur ini dilakukan untuk menghaluskan permukaan akar sehingga mencegah rekolonisasi, adhesi, retensi biofilm subgingiva. Apabila kalkulus dan plak dihilangkan, maka perlekatan dan retensi endotoksin bakteri akan berkurang.<sup>5</sup> *Scaling and root planning* memberikan efek penyembuhan gingivitis secara klinis dan molekuler, namun SRP memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat mengeliminasi seluruh bakteri periodontopatogenik terutama pada area yang sulit dijangkau dengan instrumen periodontal seperti interproksimal gigi, furkasi, permukaan akar yang cekung, dan poket dalam.<sup>5</sup> Oleh karena itu SRP dapat disertai terapi tambahan seperti modulator imun.<sup>4,5</sup> Pendekatan terapeutik yang memodulasi respon imun dipertimbangkan sebagai terapi tambahan SRP karena gingivitis merupakan respon imunoinflamasi.<sup>6</sup>

Salah satu imunomodulator yang berperan selama tahapan awal pertahanan terhadap penyakit adalah logam *zinc*.<sup>7</sup> Logam *zinc* merupakan mikronutrien yang berperan meregulasi respon imun spesifik dan non spesifik. Unsur ini merupakan *trace element* yang terdapat di seluruh sel tubuh manusia setelah zat besi.<sup>8</sup> Sifat dan struktur katalitik enzim seluler sangat bergantung pada keberadaan *zinc*.<sup>9</sup> Zat gizi mikro ini berpartisipasi dalam sintesis protein pada proses metabolisme tulang. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa *zinc* menginisiasi

pembentukan tulang osteoblastik.<sup>10</sup> Mekanisme ini meliputi peran *zinc* sebagai koenzim enzim-enzim tertentu yang terlibat pada proses metabolisme. *Zinc* berperan dalam penyembuhan luka pada kulit dan mukosa karena aktivitasnya terhadap 23 enzim *zinc-dependent* dan inhibitorynya seperti TIMP-1.

*Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase* (TIMPs) merupakan enzim yang diekspresikan oleh fibroblas, keratinosit, monosit, makrofag, sel endotel, dan osteoblast untuk menghambat aktivitas enzim kolagenase. Enzim kolagenase yang paling banyak ditemukan pada gingivitis adalah *Matrix Metalloproteinase-8* (MMP-8).<sup>11</sup> *Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase* terdiri dari 4 tipe yaitu TIMP-1, -2, -3, dan -4. Inhibitor yang paling berperan dalam penyakit periodontal adalah TIMP-1.<sup>12</sup> Perubahan homeostasis antara MMPs-8 dan TIMP-1 terlibat dalam degradasi dan perkembangan penyakit periodontal.<sup>13</sup> Menurut Rai *et al* (2010), kadar TIMP pada penyakit periodontal lebih rendah dari pada jaringan periodontal sehat sehingga tidak adekuat dalam menghambat kadar MMP yang semakin meningkat, mengaktifkan neutrophil prokolagenase (pro-MMP-8) dan progelatinase (pro-MMP-9).<sup>14</sup>

Aplikasi *zinc* meliputi pemberian suplemen secara oral dan formulasi produk *oral hygiene* seperti pasta gigi. Terdapat 3 macam suplemen *zinc* yaitu *zinc sulphate*,

*zinc oxide* dan *zinc carbonate*. Absorbabilitas *zinc sulphate* lebih baik dari pada senyawa *zinc* lain seperti *zinc oxide* dan *zinc carbonate*.<sup>15</sup> Menurut riset-riset terdahulu, suplementasi *zinc* yang diberikan pada saat periodontitis dapat meningkatkan produksi TIMP-1 dan TGF- $\beta$ 1 yang akan menghambat produksi dari MMP-8 sehingga aktivitas kolagenase menurun.<sup>16,17,18,19,20</sup> Pada pasta gigi, *zinc* diformulasikan sebagai bahan anti plak, mengurangi bau tidak sedap, dan menghambat pembentukan kalkulus. Senyawa *zinc* yang biasa digunakan pada pasta gigi adalah *zinc citrate*, *zinc oxide*, dan *zinc chloride*. Jenis senyawa *zinc* yang paling banyak digunakan pada pasta gigi adalah *zinc citrate* dengan konsentrasi 2%.<sup>21</sup> Aktivitas anti plak dan kalkulus pasta gigi *zinc citrate* diketahui berpengaruh terhadap kadar TIMP-1. Penelitian Popat *et al* (2014) menyatakan bahwa kadar TIMP-1 meningkat pada indeks plak dan indeks kalkulus yang tinggi.<sup>22</sup> Ghodpage *et al* (2014) juga menyatakan bahwa semakin berkurangnya indeks plak dan kalkulus setelah terapi periodontal maka kadar TIMP-1 akan meningkat dan diikuti perbaikan jaringan.<sup>23</sup> Suplementasi *zinc* secara oral bekerja secara sistemik terhadap penyakit periodontal sedangkan penggunaan pasta gigi yang diformulasikan *zinc* diharapkan dapat memberi efek terapeutik secara topikal. Sampai saat penelitian ini dilakukan, belum ada penelitian terdahulu yang membandingkan penggunaan *zinc* yang

paling memberikan perubahan terhadap penyembuhan penyakit periodontal setelah fase *initial therapy*. Pada penelitian ini untuk mengukur keefektifan perawatan, digunakan pengukuran kadar biomarker TIMP-1 sebagai indikator evaluasi terapi. Kandungan *zinc* diketahui berhubungan dengan kadar inhibitor enzim kolagenase yaitu TIMP-1. Berdasarkan data diatas penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang perbedaan kadar TIMP-1 pada aplikasi pasta gigi *zinc citrate* dan suplementasi *zinc* sulfat pada pasien gingivitis.

---

## METODE

Penelitian dilaksanakan di MAN 2 Padang dan tindakan *scalling* dan *root planning* yang dilakukan oleh tenaga profesional dokter gigi yang teregistrasi dan berkompeten di Klinik Medika Andalas, Universitas Andalas. Uji laboratorium dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Waktu penelitian dilakukan dari bulan Desember 2018 sampai Juli 2019.

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *posttest only control group design*. Populasi penelitian adalah seluruh pasien yang menderita gingivitis berdasarkan hasil *gingival index* dan *bleeding on probing* pada survey awal ke MAN 2 Padang. Pasien adalah siswa MAN 2 Padang yang berusia 16-18 tahun, laki-laki atau perempuan.

Sampel dalam penelitian ini adalah kelompok yang memenuhi kriteria inklusi yaitu bersedia menjadi subjek penelitian dan menandatangani *informed consent*, kondisi kesehatan umum baik, tidak menjalani perawatan periodontal, tidak sedang mengkonsumsi berbagai macam antibiotik dan obat antiinflamasi, tidak memiliki karies media dan karies profunda, tidak kontraindikasi terhadap perawatan periodontal dan aplikasi *zinc*. Kriteria ekklusi pemilihan sampel yaitu individu yang merokok, pengguna obat-obatan (*drug abuser*) atau narkotika, sedang mengalami kekurangan gizi dan mengkonsumsi multivitamin, individu yang menggunakan obat kumur secara rutin, pasien menggunakan piranti ortodonti, dan pasien menggunakan gigi tiruan.

Subjek yang terjaring kemudian dibagi dalam 3 kelompok yaitu kelompok aplikasi pasta gigi *zinc citrate* 2% setelah SRP (Grup 1), kelompok SRP tanpa tambahan perlakuan (Grup 2), dan kelompok suplementasi *zinc sulphate* 20 mg setelah SRP (Grup 3). Masing-masing kelompok terdiri dari 11 orang. Sampel diambil dengan Teknik *consecutive sampling*.

*Scaling and root planning* dilakukan pada seluruh subjek penelitian. Setelah SRP dilakukan, perlakuan diberikan pada masing-masing kelompok. Pada grup 1, subjek diintruksikan menyikat gigi menggunakan pasta gigi yang mengandung *zinc citrate* 2% yang diaplikasikan menggunakan metode

*modified Bass* selama 2 menit 3 kali sehari. Penggunaan dilanjutkan selama 14 hari. Grup 2 tidak diberikan tambahan apapun. Sedangkan grup 3 diintruksikan untuk mengkonsumsi suplemen oral *zinc sulphate* diberikan dengan dosis 20 mg yang dikonsumsi 1 tablet sehari setelah makan. Konsumsi suplemen *zinc* selama 14 hari. Penggunaan pasta gigi dan suplemen dilaporkan pada oleh subjek penelitian ke peneliti setiap harinya, dan pada hari terakhir perlakuan subjek mengembalikan kemasan kosong pasta gigi dan suplemen kepada peneliti.

Setelah 14 hari, *unstimulated* saliva seluruh subjek penelitian dikumpulkan pada tabung Eppendorf 2 ml. Spesimen yang telah diambil disimpan di *freezer* laboratorium Biomedik Universitas Andalas pada hari yang sama pada suhu  $-20^{\circ}$  C. Pemeriksaan laboratorium dilakukan pada laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Metode uji konsentrasi TIMP-1 dilakukan dengan ELISA. Kit yang digunakan pada penelitian ini adalah *Elabscience Human TIMP-1 ELISA Kit EL-H0184*.

Analisa data dilakukan dengan software SPSS 17. Analisis bivariat menggunakan uji ANOVA untuk membandingkan perbedaan setelah perlakuan pada kelompok. Hasil dikatakan bermakna jika  $p < 0,05$ . Untuk menentukan aplikasi yang paling berpengaruh terhadap kadar TIMP-1 dilakukan uji Bonferroni.

## HASIL

Sampel penelitian diambil dari siswa siswi MAN 2 Kota Padang yang menderita gingivitis sedang dan berat berdasarkan pemeriksaan *bleeding on probing* dan *gingival index*. Pemeriksaan berlangsung pada bulan April - Mei 2019 di MAN 2 Kota Padang. Dari hasil pemeriksaan terhadap 1344 calon subjek penelitian terjaring 160 siswa yang menderita gingivitis. Dari 160 siswa gingivitis yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi didapatkan 21 siswa gingivitis sedang dan 12 siswa gingivitis berat.

Uji normalitas Saphiro Wilk konsentrasi enzim *Tissue Inhibitor of Matrix Mettalloproteinase-1* pada tiga kelompok perlakuan (tabel 1) memperlihatkan bahwa  $p > 0.05$ . Maka, data penelitian terdistribusi normal. Dengan demikian, uji parametrik One Way-ANOVA dapat dilakukan.

**Tabel 1.** Hasil Uji Normalitas Saphiro Wilk pada Enzim *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1* (TIMP-1) berdasarkan Kelompok Perlakuan

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
n	11	11	11
Rata-rata	3,387 ng/ml	2,249 ng/ml	2,662 ng/ml
SD	0,680	1,138	0,779
P	,617	,061	,082

Berdasarkan Tabel 2 terdapat perbedaan rata-rata konsentrasi *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1* (TIMP-1) berdasarkan kelompok perlakuan. Konsentrasi tertinggi terlihat pada kelompok *scaling and root planning* dengan kombinasi pasta gigi *zinc citrate* 2% dengan rerata  $3,387 \pm 0,680$  ng/ml. Pada kelompok *scaling and root*

*planning* tanpa diberikan perlakuan (kelompok kontrol) rerata konsentrasi TIMP-1 adalah  $2,249 \pm 1,137$  ng/ml. Kelompok *scaling and root planning* dengan kombinasi suplementasi oral *zinc sulphate* 20 mg menunjukkan konsentrasi TIMP-1 sebesar  $2,662 \pm 0,779$  ng/ml. Nilai rerata konsentrasi TIMP-1 pada kelompok pasta gigi *zinc citrate* 2% dan suplementasi oral *zinc sulphate* 20 mg lebih tinggi daripada rerata konsentrasi TIMP-1 pada kelompok kontrol. Hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan  $p=0,018$ , maka berarti pada alpha 5% dapat disimpulkan terdapat perbedaan konsentrasi TIMP-1 diantara ketiga kelompok perlakuan.

**Tabel 2.** Distribusi Rata-Rata Konsentrasi Enzim *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1* (ng/ml) pada Saliva Pasien Gingivitis Berdasarkan Kelompok Perlakuan

Kelompok Perlakuan	n	Rata-rata (ng/ml)	SD	95% CI	P
Grup 1	11	3,387	0,680	2,930-3,844	0,018
Grup 2	11	2,249	1,137	1,485-3,018	
Grup 3	11	2,662	0,779	2,139-3,186	
Total	33	2,766	0,983	2,418-3,115	

Untuk melihat perbedaan antar kelompok maka dilanjutkan dengan uji Post-hoc Bonferroni pada tabel di bawah ini.

**Tabel 3.** Hasil Uji Post-Hoc Bonferroni terhadap Konsentrasi Enzim *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1* (ng/dl) pada Saliva Berdasarkan Kelompok Perlakuan

Kelompok Perlakuan	P		
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Grup 1	-	0,016	0,195
Grup 2	0,016	-	0,852
Grup 3	0,195	0,852	-

Analisis lebih lanjut membuktikan bahwa konsentrasi TIMP-1 yang berbeda signifikan adalah kelompok *scaling and root planning* kombinasi pasta gigi *zinc citrate* 2% dengan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Sedangkan konsentrasi TIMP-1 pada kelompok *scaling and root planning* kombinasi suplementasi oral *zinc sulphate* 20 mg dengan kelompok kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Tidak terdapat perbedaan konsentrasi TIMP-1 pada kelompok *scaling and root planning* kombinasi pasta gigi *zinc citrate* 2% dengan kelompok kombinasi suplementasi oral *zinc sulphate* 20 mg.

---

## PEMBAHASAN

Hasil uji statistik pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kadar *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1* dalam saliva kelompok suplementasi *zinc sulphate* 20 mg dengan kelompok aplikasi *zinc citrate* 2% ( $p > 0,05$ ). Namun nilai rata-rata konsentrasi TIMP-1 kelompok aplikasi pasta gigi *zinc citrate* 2% lebih tinggi daripada kelompok suplementasi *zinc sulphate* 20 mg.

Hasil uji statistik pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kadar *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1* dalam saliva kelompok suplementasi *zinc sulphate* 20 mg dengan kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ). Namun nilai rata-rata konsentrasi TIMP-1 kelompok suplementasi *zinc sulphate* 20 mg sedikit lebih tinggi daripada kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Monya *et al* (2003) yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan konsentrasi TIMP-1 sebelum dan sesudah pemberian suplemen *zinc oral*.<sup>24</sup> Hal ini didukung oleh penelitian Orbak *et al* (2007) dan Seyedmaji *et al* (2014) yang meneliti hubungan suplementasi *zinc sulfat* dengan parameter klinis periodontal.<sup>25,26</sup> Kedalaman poket periodontal antara kelompok tikus yang diberikan suplemen *zinc oral* dengan kelompok kontrol tidak berbeda secara signifikan.

Secara sistemik, *zinc* diabsorpsi di duodenum, ileum, dan jejunum melalui *carrier-mediated process* atau difusi pasif. Setelah *zinc* melewati duodenum, dalam tiga jam *zinc* beredar di sirkulasi darah. Distribusi *zinc* terjadi pada serum. Sebanyak 84% *zinc* terikat pada albumin, 15% berikatan dengan  $\alpha$ 2-globulins, dan 1% mengikat asam amino.<sup>27</sup> Transportasi *zinc* dari sirkulasi sistemik ke dalam sel diatur oleh protein transport dan pengikat. Mobilisasi *zinc* melewati lipid bilayer diperantarai oleh dua jenis protein yaitu 14 ZIP (*zinc importer family*) dan 10 ZNT (*zinc transporter family*).<sup>28</sup> *Zinc transporter* membawa ion *zinc* keluar dari sitosol, sedangkan *zinc importer* memasukkan *zinc* dari ekstraseluler ke dalam sitosol. Kedua jenis protein ini mengatur availabilitas *zinc*.<sup>27</sup> Protein ini tersebar pada membran plasma.<sup>29</sup> Melalui protein ini, *zinc* dapat disimpan di dalam sel. Sebanyak 30–40% *zinc* disimpan di nukleus,

50% di sitoplasma, dan sisanya pada membran plasma.<sup>27,30</sup>

Pada suplementasi oral *zinc* terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas *zinc*, sehingga tidak semua *zinc* dapat memberikan efek ke sel-sel target. Bioavailabilitas *zinc* dipengaruhi oleh komposisi diet seperti phytate, serat, dan lignin chelate *zinc*. Komposisi tersebut dapat menghambat absorbs *zinc*. Faktor lain yang menghambat absorbs *zinc* adalah kalsium dan zat besi. Menurut Gibson *et al* (2016), individu yang jarang mengkonsumsi daging merah, vegetarian, vegan memiliki resiko tinggi defisiensi *zinc* akibat absorpsi *zinc* yang terhambat.<sup>31</sup> Absorpsi *zinc* dari suplemen oral juga dipengaruhi oleh asam amino. *Zinc* yang berikatan dengan asam amino aspartate, cysteine, dan histidine lebih cepat diabsorpsi daripada *zinc chloride*, *zinc sulfate*, dan *zinc acetate*. Menurut Hambidge *et al* (2010), absorbs suplemen *zinc* dapat terjadi selama 2 – 6 hari.<sup>32</sup>

Menurut Serrat *et al* (2014), tidak semua *zinc* yang diserap dapat digunakan tubuh.<sup>33</sup> *Zinc* dapat hilang dan tidak diutilisasi. Hal ini disebut *zinc losses*. *Zinc* dapat hilang melalui integumental (rambut, kulit, keringat), endogen (intestinal), urin, fekal, seminal, dan menstrual. Dari integumental, *zinc* dapat hilang sebanyak 0,24 – 0,67 mg *zinc*/hari. Menurut Milne *et al* (1993) pada intake 8,3 mg/hari, *zinc* yang tidak digunakan adalah 0,5 mg/hari. Aktivitas olahraga selama 2 jam dapat mengeluarkan *zinc* melalui keringat

sebanyak 0,5 mg/jam pada laki-laki dan 0,33 mg/jam pada perempuan.<sup>34</sup> Baer dan King dalam Serrat *et al* (2014) *zinc* yang disekresikan oleh usus akan dikeluarkan melalui feses.<sup>33</sup> Pada intake 6,46 – 22 mg/hari, *zinc* yang dikeluarkan melalui feses adalah 3,2 mg/hari. Ekresi *zinc* melalui urin lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan. Ejakulasi dan menstruasi juga dapat mengekresikan *zinc* dari tubuh. *Zinc loss* dari semen adalah sebanyak 0,09 – 0,12 mg/hari untuk intake 1,43 – 4,43 mg hari. Saat menstruasi, *zinc* dapat hilang sebanyak 6 µg perhari pada siklus normal.<sup>33</sup>

Hal-hal yang mempengaruhi bioavailabilitas suplemen *zinc* menyebabkan efek yang dihasilkan lebih rendah daripada penggunaan *zinc* sitrat 2% pada pasta gigi secara topikal pada penelitian ini.

Hasil uji statistik pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1* dalam saliva kelompok aplikasi pasta gigi *zinc citrate* 2% dengan kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ). Nilai rata-rata konsentrasi TIMP-1 kelompok aplikasi pasta gigi *zinc citrate* 2% lebih tinggi daripada kelompok kontrol.

*Zinc* digunakan di bidang kedokteran gigi sebagai komponen bahan restorasi dan komponen aktif pada pasta gigi dan obat kumur. Studi klinis de Souza *et al* (2000) menunjukkan bahwa pasta gigi yang mengandung garam *zinc* dapat mengurangi akumulasi plak dan pembentukan kalkulus.<sup>35</sup>



Pasta gigi *zinc citrate* juga dapat menurunkan inflamasi gingiva sebanyak 25%. Menurut Kim *et al* (2017), dengan menggunakan pasta gigi yang mengandung bahan aktif *zinc citrate* 2% dapat mengurangi akumulasi kalkulus sebesar 30%.<sup>20</sup>

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Popat *et al* (2014) yang menyatakan bahwa berkurangnya plak dan kalkulus akan meningkatkan konsentrasi TIMP-1.<sup>22</sup> Ghodpage *et al* (2014) juga menyatakan bahwa semakin berkurangnya indeks plak dan kalkulus setelah terapi periodontal maka kadar TIMP-1 akan meningkat dan diikuti perbaikan jaringan.<sup>23</sup> Pada penggunaan pasta gigi *zinc citrate*, sebanyak 15-40% ion *zinc* berakumulasi di jaringan rongga mulut. *Zinc* memiliki substansi oral yang baik, sebanyak 30% *zinc* akan tertinggal di rongga mulut dan hanya 5,7% saja yang hilang setelah 3 kali berkumur-kumur. Pada plak, *zinc* menetap dalam waktu yang lama dan efek *zinc* semakin kuat setelah aplikasi berulang.<sup>36</sup> Akumulasi garam logam seperti *zinc citrate* pada jaringan penghubung dapat mempengaruhi formasi dan resorpsi komponen matrix ekstraseluler pada jaringan periodontal.<sup>35</sup>

Absorpsi *zinc* secara topikal dari pasta gigi terjadi melalui mekanisme yang berbeda dengan absorpsi sistemik. Aplikasi *zinc* secara topikal lebih baik daripada terapi *zinc* oral karena dapat mengurangi superinfeksi, material nekrotik, dan aktivitas kolagenolitik. Pelepasan ion *zinc* secara bertahap

menstimulasi proses epitelisasi.<sup>29</sup> Absorpsi *zinc* pada mukosa gingiva merupakan *percutaneous absorption*. Proses regulasi ini belum sepenuhnya diketahui. Menurut Lansdown *et al* (2007), absorpsi disebabkan oleh *metallothienin* pada sel epidermal yang terinduksi secara lokal dan distal oleh aplikasi *zinc* secara topikal. Keterlibatan *zinc protein* dan *zinc transporter* pada proses aplikasi *zinc* topikal.<sup>29</sup>

Penyerapan *zinc* pada mukosa dipengaruhi oleh sifat fisik dan kimia seperti kelarutan, pH, berat molekul dan konsentrasi. Garam *zinc* yang digunakan pada pasta gigi mengalami hidrolisis di permukaan mukosa dan melepaskan ion aktif *zinc* ( $Zn^{2+}$ ). Ion  $Zn^{2+}$  bereaksi dengan grup sulfhydryl pada keratin di permukaan mukosa gingiva. Akumulasi ion  $Zn^{2+}$  pada stratum corneum berpenetrasi lebih dalam setelah kontak yang lama. Peningkatan kadar ion  $Zn^{2+}$  pada cairan interstisial dan dermis dapat terjadi dalam 48 jam. Penumpukan ion  $Zn^{2+}$  pada keratin epidermis dapat hilang melalui proses deskuamasi alami, sedangkan ion  $Zn^{2+}$  yang telah berpenetrasi lebih dalam akan terserap ke sirkulasi sistemik. Penelitian Keet *et al* (1977) dalam Lansdown (2007) pada kulit tikus menyatakan bahwa absorpsi sistemik aplikasi topikal *zinc* dapat terjadi dalam 1 jam<sup>29</sup>

Penggunaan pasta gigi dan suplementasi oral merupakan dua aplikasi yang berbeda. Pasta gigi merupakan perawatan lokal sedangkan suplementasi adalah terapi sistemik. Menurut

Joshi *et al* (2014), penggunaan secara local lebih focus dalam meningkatkan dampak pengobatan karena bersifat *site-specific*, dosis rendah, *by pass metabolism*, efek samping gastrointestinal rendah, dan frekuensi penggunaan yang lebih jarang.<sup>37</sup> Hal ini menyebabkan penggunaan *zinc* secara local lebih efektif daripada pemberian sistemik *zinc* secara oral.<sup>38</sup> Menurut Kaminsky dan Mendoza (2018), tidak ada mikronutrien tunggal yang bekerja secara definitif dalam proses penyembuhan kerusakan jaringan. Terapi mekanik dan local bekerja lebih baik daripada terapi sistemik pada penyembuhan jaringan yang rusak.<sup>39</sup> Pengukuran kadar enzim TIMP-1 dalam saliva disarankan untuk dijadikan parameter dalam menentukan prognosa dan mengevaluasi perawatan. Pada penelitian selanjutnya, pemeriksaan lebih lanjut untuk parameter yang mempengaruhi TIMP-1 yaitu TGF- $\beta$  dan IL-10 pada penyakit periodontal perlu dilakukan.

---

## SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa penggunaan pasta gigi yang mengandung *zinc* lebih efektif untuk meningkatkan konsentrasi TIMP-1 sehingga dapat mempercepat proses pemulihan gingivitis setelah perawatan *scaling dan root planning*. Penelitian selanjutnya disarankan untuk meneliti konsentrasi TIMP-1 terhadap komposisi *zinc* pada pasta gigi yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cekici, A. *et al.* 2014. Inflammatory And Immune Pathways In The Pathogenesis Of Periodontal Disease. *Periodontology* 2000 64(1), pp. 57–80.
2. Sánchez, R. M. D. 2017. Clinical Study A Prospective, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial in the Gingivitis Prevention with an Oligomeric Proanthocyanidin Nutritional Supplement 8 (12), pp. 11–14
3. Shaw, L. *et al.* 2016. Distinguishing The Signals Of Gingivitis And Periodontitis In Supragingival Plaque: A Cross-Sectional Cohort Study In Malawi, *Applied And Environmental Microbiology*. 82 (19) pp. 6057–6067.
4. Murakami, S. *et al.* 2018. Dental Plaque–Induced Gingival Conditions. *Journal Of Clinical Periodontology* 45 pp. S17–S27.
5. Uraz, A., B. Karaduman, and C. Sila. 2019. Ozone Application As Adjunctive Therapy In Chronic Periodontitis: Clinical , Microbiological And Biochemical Aspects. *Science Direct* 72(11):1535-44.
6. Reynolds EC. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? *Australian Dental Journal*. 2008 Sep; 53 (3): 268-73.
7. Deore, G. D. *et al.* 2014. Herbal Anti-Inflammatory Immunomodulators As Host Modulators In Chronic Periodontitis Patients: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial pp. 71–78.
8. Knoell, Daren L. dan Liu Ming Jie. 2012. Impact of *Zinc* Metabolism on Innate Immune Function in the Setting of Sepsis. *Int Z Vitam Ernahrungsforsch Beih* 80 (4-5): 271–277
9. Gammoh, N. Z. and Rink, L. 2017. *Zinc* in infection and inflammation. *Nutrients* 31 (8): 671-9.
10. Goswami N and Sahai A. 2013. Structural Transformation in Nickel Doped *Zinc* Oxide Nanostructures. *Materials Research Bulletin*. 1; 48 (2): 346-51.
11. Yamaguchi M., M.N. Weitzmann. 2011. *Zinc* Stimulates Osteoblastogenesis And Suppresses Osteoclastogenesis By Antagonizing NF-Kb Activation. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 355(1-2): 179.
12. de Moraes, E. F. *et al.* 2018. Matrix Metalloproteinase-8 Levels In Periodontal Disease Patients: A Systematic Review. *Journal of Periodontal Research* 53(2), pp. 156–163.

13. Tüter, G., B. Kurtis and M. Serdar. 2002. Effects of Phase I Periodontal Treatment on Gingival Crevicular Fluid Levels of Matrix Metalloproteinase-1 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1. *J Periodontol* 73(May), pp. 487–493.
14. Rai, B., J. Kaur, R. Jain and S. Anand. 2010. Levels of Gingival Crevicular Metalloproteinases-8 And-9 In Periodontitis. *The Saudi Dental Journal*, 22(3), 129-131.
15. Krebs, N. F. 2000. *Zinc and Health: Current Status and Future Directions Overview of Zinc Absorption and Excretion in the Human Gastrointestinal Tract* 1(2) pp. 1374–1377.
16. Danielsen P.L., A.V.Holst , H.R. Maltesen, M.R. Bassi, P.J. Holst, K.M. Heinemeier, J. Olsen, C.C. Danielsen, S.S. Poulsen, L.N. Jorgensen, M.S. Ågren. Matrix Metalloproteinase-8 Overexpression Prevents Proper Tissue Repair. *Surgery* 1; 150 (5): 897-906.
17. Desarda H. and S. Gaikwad. 2013. Matrix Metalloproteinases and Implication in Periodontitis-A Short Review. *J Dent Allied Sci* 2 (2): 66-70.
18. Solomon L.A, B.A. Russell, D. Makar, N.G. Bérubé, F. Beier. 2013. Loss of ATRX does not confer susceptibility to osteoarthritis. *PloS one*. 2013 Dec 30; 8(12)
19. Bortolin R.H., B.J. Abreu, M.A. Ururahy, K.S. de Souza, J.F. Bezerra, M.B.Loureiro, F.S. da Silva, D.E. da Silva Marques, A.A. de Sousa Batista, G. Oliveira, and A.D.Luchessi. 2015. Protection against T1DM-induced bone loss by zinc supplementation: biomechanical, histomorphometric, and molecular analyses in STZ-induced diabetic rats. *PloS one* 1; 10 (5).
20. Balli U, B.O. Cetinkaya, G.C. Keles, Z.P. Keles, S. Guler, M.U. Sogut, Z. Erisgin. 2016. Assessment of MMP-1, MMP-8 and TIMP-2 in experimental periodontitis treated with kaempferol. *Journal of Periodontal & Implant Science* 1; 46 (2): 84-95.
21. Kim, S.A. and Cho, J.W., 2017. Gingivitis Reducing Effect of Dentifrices Containing Zinc Citrate. *International Journal of Clinical Preventive Dentistry*, 13 (4), pp. 217-222.
22. Popat, R.P., Bhavsar, N.V. and Popat, P.R., 2014. Gingival crevicular fluid levels of Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) in periodontal health and disease. *Singapore dental journal*, 35, pp. 59-64.
23. Ghodpage, P. S., Gupta, M. and Kolte, R. A. 2014. Influence Of Phase I Periodontal Therapy On Levels Of Matrix Metalloproteinase 1 And Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase 1. *The Saudi Dental Journal* 26(4), pp. 171–175.
24. Monya, M. *et al.* 2003. Increase of Zinc in the Level in Patients of TIMP-1 with Taste in Saliva Disorder by Oral Due Administration Deficiency to Zinc. *J.Gerodontol* 18, pp. 3–9.
25. Orbak, R. *et al.* 2007. Effects Of Zinc Deficiency On Oral And Periodontal Diseases In Rats. *Journal Of Periodontal Research* 78 (8) pp. 138–143.
26. Seyedmajidi, S. A. *et al.* 2014. Effect of zinc-deficient diet on oral tissues and periodontal indices in rats. *International journal of molecular and cellular medicine*, 3(2), 81.
27. Jarosz, M., Olbert, M., Wyszogrodzka, G., Młyniec, K., and Librowski, T. 2017. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling. *Inflammopharmacology*, 25(1), 11-24.
28. Lichten, L. A., and R.J. Cousins. 2009. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annual review of nutrition*, 29, 153-176.
29. Sekler, I. *et al.* 2007 . Mechanism and Regulation of Cellular Zinc Transport. *J Clin Periodontol* 3 pp. 0–6.
30. Lansdown, A. B., Mirastschijski, U., Stubbs, N., Scanlon, E., and Ågren, M. S. 2007. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound repair and regeneration*, 15(1), 2-16.
31. Gibson, R. S., J.C. King and N. Lowe. 2016. A review of dietary zinc recommendations. *Food and nutrition bulletin*, 37 (4), 443-460.
32. Hambidge, K. M., Miller, L. V., Westcott, J. E., Sheng, X., and Krebs, N. F. 2010. Zinc bioavailability and homeostasis. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1478S-1483S.
33. Bell-Serrat, S., *et al.* (2014). Factors that affect zinc bioavailability and losses in adult and elderly populations. *Nutrition reviews*, 72(5), 334-352.
34. Milne, D. B., and Johnson, P. E. 1993. Effect of changes in short-term dietary zinc intake on ethanol metabolism and zinc status indices in young men. *Nutrition research*, 13(5), 511-521.
35. De Souza, A. P., Gerlach, R. F., and Line, S. R. P. 2000. Inhibition of human gingival

- gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by metal salts. *Dental Materials*, 16(2), 103-108.
36. Fatima, T., Rahim, Z.B.H.A., Lin, C.W. and Qamar, Z., 2016. Zinc: A precious trace element for oral health care. *J Pak Med Assoc* 66(8), pp.1019-1023
  37. Joshi, D., Garg, T., Goyal, A. K., and Rath, G. 2016. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug delivery*, 23 (2), 363-377.
  38. Mombelli, A., and Samaranayake, L.P. 2004. Topikal and systemic antibiotics in the management of periodontal diseases. *International dental journal*, 54(1), 3-14.
  39. Kaminsky M.V dan J.L. Mendoza. 2018. Considerations Regarding Zinc Supplements in Micronutrient Deficient Nursing Home Patients pp. 1–8.